

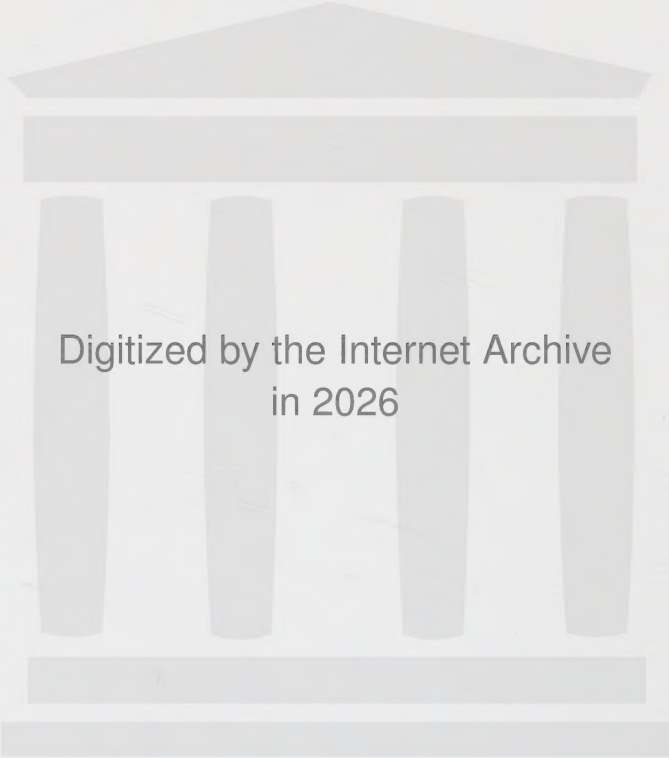
**Untersuchungen
über den Lactosestoffwechsel des
Menschen nach peroraler und intravenöser
Milchzuckerapplikation**

Erna Hofmann

=

1964





Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

**Untersuchungen
über den Lactosestoffwechsel des
Menschen nach peroraler und intravenöser
Milchzuckerapplikation**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erna Hofmann
München

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. STUHLFAUTH
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 7.1.64

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	5
Problemstellung	6
II. METHODIK	6
1. Orale Lactosebelastung	6
2. Intravenöse Lactosebelastung	7
3. Analytische Methode	8
III. ERGEBNISSE	9
1. Ergebnisse der oralen Lactosebelastung	10
Kasuistik Lfd. Nr. 1 - 10	10
Tabelle 1	14
Tabelle 2	15
Abbildung 1	16
2. Ergebnisse der intravenösen Lactosebelastung	17
Kasuistik Lfd. Nr. 11 - 26	17
Tabelle 3	33
Tabelle 4	34
Abbildungen 2 und 3	35
IV. DISKUSSION	36
A Diskussion des vorliegenden Schrifttums	36
Lactosurien	36
Lactasevorkommen	38
Intravenöse Lactosebelastungen	39
B Diskussion der eigenen Ergebnisse	41
Orale Lactosebelastungen	41
Intravenöse Lactosebelastungen	45
V. ZUSAMMENFASSUNG	49
VI. LITERATURVERZEICHNIS	51

I. EINLEITUNG

Nach allgemeiner Ansicht werden Disaccharide fast ausschliesslich nur dann aus dem Darmtrakt resorbiert, wenn sie vorher enzymatisch gespalten worden sind. Nach DAHLQUIST geht diese Spaltung in den Epithelzellen der Darm-schleimhaut vor sich. Bei intravenöser Applikation von Disacchariden sollen diese Zucker vollständig im Harn ausgeschieden werden, ohne dass für den Organismus andere Möglichkeiten zur enzymatischen Spaltung bestehen (LEUTHARDT).

Auf Grund der Mitteilungen verschiedener Autoren, insbesondere von Pädiatern (BICKEL, HAWORTH), besteht jedoch kein Zweifel daran, dass vor allem im frühesten Kindesalter Disaccharide die Darmwand passieren können und im Harn wiedergefunden werden. Wiederholt wurde dieses Phänomen für den Milch-zucker beschrieben, der in der Ernährung des Säuglings eine überragende Rolle spielt. Untersuchungen über die Ausscheidung dieses Zuckers bei Erwachsenen wurden in den dreissiger Jahren von KOEHLER, RAPP und HILL und von WINTER angestellt; den Autoren standen jedoch nur Reduktions- und Gärungsproben zur Verfügung, mit denen kein spezifischer Lactosenachweis geführt werden kann und keine genauen quantitativen Bestimmungen möglich sind. Nach Untersuchungen von Bickel sinkt die stärkere Lactoseausscheidung im Harn beim Neugeborenen physiologischerweise bereits nach den ersten Lebenstagen auf Werte ab, die mit den gewöhnlichen Reduktionsproben nicht mehr zu erfassen sind. Untersuchungen zur Lactoseausscheidung bei Erwachsenen mit Hilfe empfindlicher enzymatischer Testmethoden wurden bisher nicht durchgeführt.

Intravenöse Lactosebelastungsversuche an Tieren wurden von verschiedenen Autoren durchgeführt, so von WINTER am Kaninchen und von CARLETON, MISLER und ROBERTS an der Ratte. Die Autoren fanden, dass ein grosser Teil der injizierten Lactose im Harn der Tiere ausgeschieden wurde. Carleton et al. konnten aber durch ihre Isotopenmethode auch feststellen, dass bei den Ratten geringe Mengen des Zuckers zu Kohlendioxyd ab- oder zu Glycogen umgebaut worden waren. Beim erwachsenen Menschen wurden intravenöse Lactosebelastungsversuche 1935 von KOEHLER, RAPP und HILL beschrieben. Auch hierbei wurde ein grosser Teil der Lactose im Harn wiedergefunden; allerdings ist - wie oben erwähnt - einschränkend zu bemerken, dass ihre Methode unspezifisch für Lactose war. Die Autoren selbst stellten zur Debatte, dass ein Teil der ausgeschiedenen Zuckermengen möglicherweise Galaktose darstellt,

womit natürlich die Frage einer enzymatischen Lactosespaltung im Organismus weiterhin ungeklärt blieb.

Die Aufgabe dieser Arbeit war es daher, einerseits quantitative enzymatische Untersuchungen über die Lactoseausscheidung im Harn bei normaler und lactosereicher Ernährung beim erwachsenen Menschen durchzuführen, und andererseits das Verhalten intravenös applizierter Lactose im Organismus zu verfolgen.

II. METHODIK

1. Orale Lactosebelastung

Bei diesen Untersuchungen war festzustellen, welche Lactosekonzentrationen sich im Harn finden lassen bei lactosefrei ernährten Versuchspersonen, bei Personen mit normaler Ernährungsweise, sowie bei Personen, die zusätzlich einen Liter Milch oder 50 g Lactose erhielten.

Zu diesem Zweck wurde folgende Unterteilung vorgenommen:

Gruppe L (Lactosebelastung):

Vier Versuchspersonen mit normaler Ernährungsweise sammelten über 24 Stunden den Harn, der auf seinen Lactosegehalt untersucht wurde. Am folgenden Tage erhielten die gleichen Personen je 50 g Lactose (Aletobiose) peroral verabreicht, wobei der Zucker nach dem Frühstück, in Getränken gelöst, eingenommen wurde. Wieder wurde der 24-Stunden-Harn gesammelt und der Lactosegehalt bestimmt.

Gruppe M (Milchbelastung):

Bei drei Versuchspersonen wurde in derselben Weise verfahren wie bei Gruppe L, nur erhielten sie statt reiner Lactose einen Liter Milch (Lactosegehalt durchschnittlich 50 g).

Gruppe F (lactosefrei):

Drei Versuchspersonen wurden drei Tage lang völlig lactosefrei ernährt und sammelten am dritten Tag den 24-Stunden-Harn, der auf seinen Lactosegehalt untersucht wurde. Zwei dieser Personen nahmen am folgenden Tag bei normaler Ernährungsweise zusätzlich einen Liter Milch zu sich, die dritte Person erhielt 50 g reine Lactose in Getränken gelöst. Auch innerhalb dieser 24 Stunden zu deren Beginn Milch bzw. Lactose zugeführt wurde, sammelten die Versuchspersonen den Harn, der auf seinen Lactosegehalt untersucht wurde.

2. Intravenöse Lactosebelastung

Bei diesen Versuchen wurde eine bestimmte Menge Milchzucker unmittelbar in die Blutbahn gebracht. Daraufhin wurde das Verhalten des Lactosespiegels im Blut verfolgt und die Ausscheidung dieses Zuckers im Harn gemessen. Es wurden 15 Patienten und Patientinnen im Alter von 17 bis 74 Jahren ausgewählt, die wegen verschiedener Krankheiten, jedoch nicht wegen einer Stoffwechsel- oder Leberfunktionsstörung, stationär aufgenommen worden waren.

Der Versuch wurde in folgender Weise ausgeführt:

Am Tage vor der intravenösen Lactosebelastung wurde der Harn über 24 Stunden gesammelt und auf seinen Lactosegehalt untersucht. Am Morgen des folgenden Tages blieb der Patient nüchtern. In die Cubitalvene des Patienten wurde eine Kanüle gelegt, durch die innerhalb von drei Minuten die Lactoselösung injiziert wurde. Es wurde eine zehnprozentige sterile, pyrogenfreie Lactoselösung⁺⁾ verwendet. Die Milchzuckermenge wurde auf das Körpergewicht des Patienten bezogen und betrug bei zehn Patienten 60 mg/kg, bei fünf Patienten 120 mg/kg. Nach der Lactoseinjektion wurden in kurzen Zeitabständen mehrere Blutproben von jeweils drei ccm aus der Vene des Patienten entnommen. In mehreren Fällen wurde auch eine Blutprobe unmittelbar vor der Injektion entnommen. Die Zeiten der Blutentnahme waren folgende: vor der Injektion, sofort nach der Injektion, 2 Minuten, 5 Minuten, 10 Minuten, 20 Minuten, 40 Minuten, 60 Minuten nach der Injektion. Bei einigen Patienten wurde nach 24 Stunden eine Blutprobe durch erneute Venenpunktion gewonnen. Jede Blutprobe wurde auf ihren Lactosegehalt untersucht. Um eine Verklebung der Kanüle zu vermeiden, wurde in den Zeitintervallen zwischen den einzelnen Blutentnahmen etwas physiologische Kochsalzlösung jeweils mit gesonderter Spritze injiziert. Vor jeder Blutprobe wurde circa ein ccm Blut abgenommen und verworfen, da Reste von Lactose und Kochsalzlösung aus der Kanüle die Blutzusammensetzung der Probe beeinträchtigen konnten. Nach der letzten Blutentnahme - 40 bzw. 60 Minuten nach der Injektion - wurde die Kanüle aus der Vene entfernt. Der Patient durfte anschliessend frühstücken.

Am Versuchstag wurde der Harn des Patienten in drei Portionen gesammelt: 1) von 8 Uhr (Beginn des Versuchs) bis 12 Uhr, 2) von 12 Uhr bis 20 Uhr, 3) von 20 Uhr bis 8 Uhr. Am folgenden Tage wurde wiederum der 24-Stunden-Harn gesammelt. Die Harnmengen wurden gemessen und der Lactosegehalt wurde bestimmt.

⁺⁾ hergestellt in der Apotheke der Kliniken der Universität München
(Direktor Dr. Hohner)

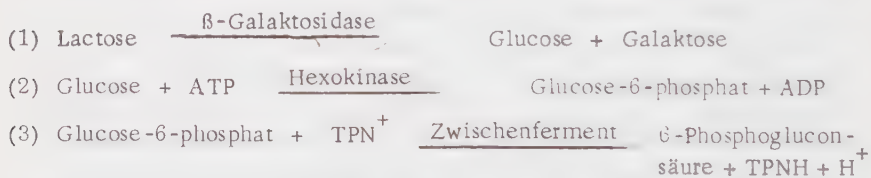
Zur Prüfung, ob geringe Mengen der injizierten Lactose mit dem Speichel oder Magensaft sezerniert werden und dann der Spaltung in der Darmwand unterliegen, diente folgender Versuch: Bei einer Patientin wurde eine Magensonde gelegt. Durch ca. 150 ccm Coffein-Reizlösung wurde die Magensaftsekretion in Gang gebracht. Daraufhin wurde Lactose (60 mg/kg, 10 prozentige Lösung) intravenös injiziert. Nach 5 Minuten, 10 Minuten und 15 Minuten wurde Magensaft entnommen und auf den Lactosegehalt untersucht. Eine Speichelprobe (15 Minuten nach der Injektion) wurde ebenfalls auf den Gehalt an Lactose geprüft.

3. Analytische Methode

Eine Verbindung enzymatischer und spektrophotometrischer Methoden, wie sie von F. HEINZ und K. STUHLFAUTH ausgearbeitet wurde, erlaubte eine spezifische und quantitative Bestimmung des Milchzuckers in den Blut-, Harn- und Sekretproben. Zuverlässige Ergebnisse konnten bei den Blutproben bis herab zu einer Konzentration von 3 mg% erreicht werden. Im Harn konnte Lactose noch in Konzentrationen unter 1 mg% quantitativ bestimmt werden.

Die Methode beruht auf folgendem Prinzip:

Lactose wird durch β -Galaktosidase (hergestellt aus *E. Coli*)⁺ in Glucose und Galaktose gespalten. Die beiden Hexosen werden bei Anwesenheit von ATP unter der Wirkung von Hexokinase phosphoryliert. Das entstehende Glucose-6-phosphat wird durch TPN^+ unter der enzymatischen Wirkung von Glucose-6-phosphat-dehydrogenase (Zwischenferment) zu δ -Phosphogluconsäure oxydiert.



Das entstehende TPNH dient als Messgrösse und ist proportional der eingesetzten Glucose- bzw. Lactosemenge. TPNH absorbiert Licht in einem Wellenlängenbereich von 320 - 370 m μ mit einem Maximum bei 340 m μ . Die Extinktionsänderung wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 366 m μ gemessen, und daraus kann die Lactosekonzentration der Probe berechnet werden.

Zur photometrischen Bestimmung wurde ein Photometer "Eppendorf" mit geschlossenem Schreibgerät verwendet.

⁺) Die β -Galaktosidase wurde uns von Professor Wallenfels, Freiburg zur Verfügung gestellt.

Im einzelnen wurde folgendermassen verfahren:

Das Blut musste im Gegensatz zum Harn erst vorbereitet werden. Nach Entnahme aus der Vene wurde der Blutprobe eine Spur Heparin zugesetzt. Dann wurden 2 ccm Blut zur Enteiweissung in die gleiche Menge 6%iger Perchlorsäure einpipettiert. Nach gründlichem Durchmischen wurde die Probe bei 2500 U pro min. 10 Minuten lang zentrifugiert. Vom klaren Überstand wurde ein aliquoter Teil abgenommen und mit 1 molarer Kaliumkarbonatlösung gegen Methylorange neutralisiert. Die neutralisierte Probe blieb 1/2 Stunde im Eisfach stehen, dann wurde der klare Überstand vom ausgeschiedenen Kaliumperchlorat abdekantiert. Harn wurde ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt; doch wurde er bei hohen Konzentrationen 1:10 verdünnt. Der Magensaft wurde mit Kaliumkarbonat neutralisiert, der Speichel mit 6 prozentiger Perchlorsäure enteieisst, zentrifugiert und neutralisiert.

Testansatz: In eine Küvette von 1 cm Schichtdicke wurden folgende Lösungen in der angegebenen Reihenfolge einpipettiert:

2,0 ml Triäthanolaminpuffer, 0,05 m, pH 7,6

0,15 ml TPN, c = 15 mg/ml

0,15 ml ATP, c = 15 mg/ml

0,1 ml $MgCl_2$, 0,1 m

0,05 bis 0,3 ml neutralisierter Überstand der Blutprobe oder unveränderter bzw. verdünnter Harn

0,05 ml Zwischenferment, kristallisiert, 100 Gamma/ml

0,05 ml Hexokinase, kristallisiert, 100 Gamma/ml.

Nach Zugabe der beiden letztgenannten Fermente wurde die Blutglucose und die im Harn in Spuren vorhandene Glucose umgesetzt. Nach Beendigung dieser Reaktion wurde die Lactosespaltung durch Zugabe von

0,05 ml β -Galaktosidase, kristallisiert, 200 Gamma/ml,

gestartet. Aus der Extinktionsänderung wurde nach H. Holzer die Lactosekonzentration der Probe berechnet.

Die Lactosekonzentrationen der Blutproben wurden in mg%, die ausgeschiedenen Milchzuckermengen in mg angegeben.

III. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse werden in Form einer kasuistischen Darstellung, sowie als zusammenfassende Tabellen wiedergegeben.

1. Ergebnisse der oralen Lactosebelastung

Kasuistik

Gruppe L

Lfd. Nr. 1

Versuchsperson B. P., 71 Jahre

Diagnose: Hypertonie

Lactoseausscheidung im Harn:

a) vor der Belastung bei normaler Ernährung

24-Stunden-Harn 1180 ccm	5,7 mg ‰
	= 67,3 mg Lactose

b) nach Belastung mit 50 g Lactose bei normaler Ernährung

24-Stunden-Harn 740 ccm	9,3 mg ‰
	= 68,8 mg Lactose

Lfd. Nr. 2

Versuchsperson F.H., 19 Jahre

Diagnose: Cushing Syndrom

Lactoseausscheidung im Harn:

a) vor der Belastung bei normaler Ernährung

24-Stunden-Harn 1520 ccm	2,8 mg‰
	= 42,6 mg Lactose

b) nach Belastung mit 50 g Lactose bei normaler Ernährung

24-Stunden-Harn 1130 ccm	7,4 mg‰
	= 83,6 mg Lactose

Lfd. Nr. 3

Versuchsperson J.T., 31 Jahre

Diagnose: chronische Bronchitis

Lactoseausscheidung im Harn:

a) vor der Belastung bei normaler Ernährung

24-Stunden-Harn 1000 ccm	1,3 mg‰
	= 13,0 mg Lactose

b) nach Belastung mit 50 g Lactose bei normaler Ernährung

24-Stunden-Harn 1420 ccm	2,6 mg‰
	= 36,9 mg Lactose

Lfd. Nr. 4

Versuchsperson H.S., 28 Jahre

Diagnose: Morbus Boeck

Lactoseausscheidung im Harn:

a) vor der Belastung bei normaler Ernährung

24-Stunden-Harn	760 ccm	2,3 mg %
		= 17,5 mg Lactose

b) nach Belastung mit 50 g Lactose bei normaler Ernährung

24-Stunden-Harn	980 ccm	7,0 mg%
		= 68,6 mg Lactose

Gruppe F

Lfd. Nr. 5

Versuchsperson R.H., 53 Jahre

Diagnose: ohne Befund

Lactoseausscheidung im Harn:

a) vor der Belastung

nach 3-tägiger lactosefreier Ernährung		
24-Stunden-Harn	970 ccm	0 mg%
		= 0 mg Lactose

b) nach Belastung mit einem Liter Milch (50 g Lactose) bei normaler Ernährung

24-Stunden-Harn	1300 ccm	1,1 mg%
		= 14,3 mg Lactose

Lfd. Nr. 6

Versuchsperson E.H., 30 Jahre

Diagnose: ohne Befund

Lactoseausscheidung im Harn:

a) vor der Belastung

nach 3-tägiger lactosefreier Ernährung		
24-Stunden-Harn	900 ccm	0 mg%
		= 0 mg Lactose

b) nach Belastung mit einem Liter Milch (50 g Lactose)

bei normaler Ernährung		
24-Stunden-Harn	1500 ccm	0,9 mg%
		= 13,5 mg Lactose

Lfd. Nr. 7

Versuchsperson E.H., 30 Jahre

Diagnose: ohne Befund

Lactoseausscheidung im Harn:

a) vor der Belastung

nach 3-tägiger lactosefreier Ernährung

24-Stunden-Harn 750 ccm 0 mg‰
= 0 mg Lactose

b) nach Belastung mit 50 g Lactose

bei normaler Ernährung

24-Stunden-Harn 1200 ccm 2,6 mg‰
= 31,2 mg Lactose

Gruppe M

Lfd. Nr. 8

Versuchsperson E.S., 58 Jahre

Diagnose: obliterierende Angiopathie

Lactoseausscheidung im Harn

a) vor der Belastung

bei normaler Ernährung

24 - Stunden-Harn 1750 ccm 3,3 mg‰
= 57,8 mg Lactose

b) nach Belastung mit 1 Liter Milch

bei sonst normaler Ernährung

24-Stunden-Harn 1510 ccm 6,4 mg‰
= 96,6 mg Lactose

Lfd. Nr. 9

Versuchsperson A.R., 58 Jahre

Diagnose: primär chronische Polyarthrit

Lactoseausscheidung im Harn:

a) vor der Belastung

bei normaler Ernährung

24-Stunden-Harn 1300 ccm 0 mg‰
= 0 mg Lactose

b) nach Belastung mit 1 Liter Milch

bei sonst normaler Ernährung

24-Stunden-Harn 1330 ccm 6,2 mg‰
= 82,5 mg Lactose

Lfd. Nr. 10

Versuchsperson G.S., 40 Jahre

Diagnose: essentielle Thrombopenie

Lactoseausscheidung im Harn:

a) vor der Belastung

bei normaler Ernährung

24-Stunden-Harn 2100 ccm

2,8 mg%

= 59,6 mg Lactose

b) nach Belastung mit 1 Liter Milch

bei sonst normaler Ernährung

24-Stunden-Harn 1630 ccm

2,6 mg%

= 42,4 mg Lactose

Tabelle 1
Lactosegehalt des Harns
vor und nach oraler Lactosebelastung

Gruppe	Lfd. Nr.	Vor oraler Lactosebelastung				bei oraler Lactosebelastung					Lactose	
		Ernäh- rung	Zeit	Harnmenge ccm	Lactose		Ernäh- rung	Belastung	Zeit	Harnmenge ccm	mg%	mg
					mg%	mg						
L	1	normal	24 Std.	1180	5,7	67,3	normal	50 g Lactose	24 Std.	740	9,3	68,8
	2	"	"	1520	2,8	42,6	"	"	"	1130	7,4	83,6
	3	"	"	1000	1,3	13,0	"	"	"	1420	2,6	36,9
	4	"	"	760	2,3	17,5	"	"	"	980	7,0	68,6
F	5	3 Tage lac- tosefrei	"	970	0	0	"	1 l Milch	"	1300	1,1	14,3
	6	"	"	900	0	0	"	"	"	1500	0,9	13,5
	7	"	"	750	0	0	"	50 g Lactose	"	1200	2,6	31,2
M	8	normal	"	1750	3,3	57,8	"	1 l Milch	"	1510	6,4	96,6
	9	"	"	1300	0	0	"	"	"	1380	6,2	82,5
	10	"	"	2100	2,8	59,6	"	"	"	1630	2,6	42,4

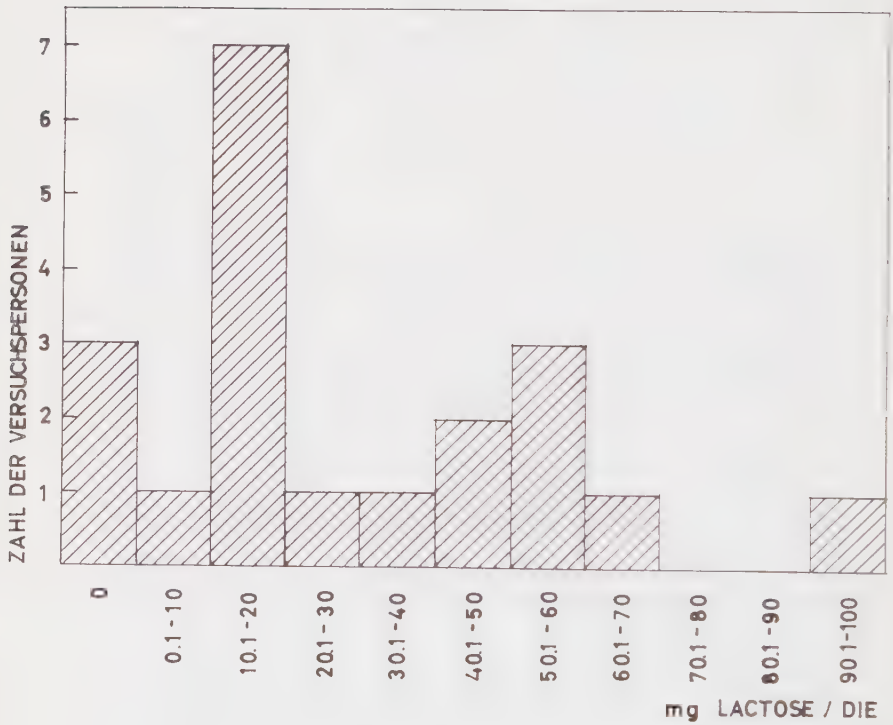
Tabelle 2

Lactosegehalt des Harns bei Normalkost
vor intravenöser oder peroraler Belastung

Lfd. Nr.	Harnmenge ccm in 24 Std.	Lactose	
		mg%	mg
1	1180	5,7	67,3
2	1520	2,8	42,6
3	1000	1,3	13,0
4	760	2,3	17,5
8	1750	3,3	57,8
9	1300	0	0
10	2100	2,8	59,6
11	760	6,0	45,6
12	1330	4,0	53,0
14	1410	1,2	16,9
15	1200	0,5	6,0
16	650	0	0
17	990	2,0	20,0
18	820	0	0
19	520	3,7	19,2
20	775	2,5	19,0
21	920	2,2	20,2
22	1420	6,4	90,9
23	715	5,0	35,8
25	1720	1,1	19,6

Abbildung 1

Häufigkeit und Ausmass der Lactose-
ausscheidung im Harn bei normaler Ernährung
(20 Versuchspersonen)



2. Ergebnisse der intravenösen Lactosebelastung

Kasuistik:

Lfd. Nr. 11

Patient: H.E., 28 Jahre

Diagnose: Trichocephalus dispar-Infektion

Körpergewicht: 59,5 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

60 mg/kg Körpergewicht

= 3,57 g Lactose

= 35,7 ccm einer 10 %igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

1. Blutentnahme vor der Injektion	0 mg%
Lactoseinjektion (5 Min.)	
2. Blutentnahme sofort nach der Injektion	64,2 mg%
3. " 5 Min. " " "	11,2 mg%
4. " 20 Min. " " "	8,0 mg%
5. " 60 Min. " " "	4,0 mg%

Lactosewerte im Harn:

Vortag:	24-Stunden-Harn	760 ccm	45,6 mg
Versuchstag:	8-12 Uhr	350 ccm	2580 mg
(0-24 Stunden	12-20 Uhr	380 ccm	570 mg
nach Injektion)	20- 8 Uhr	220 ccm	26,2 mg

Bilanz:

Injektion	3570 mg (100 %)
Ausscheidung innerhalb	
24 Std. nach Injektion	3176 mg (89 %)
Fehlbetrag	394 mg (11 %)

Lfd. Nr. 12

Patient: J. H., 28 Jahre

Diagnose: Colitis mucosa

Körpergewicht: 76,5 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

60 mg/kg Körpergewicht

= 4,59 g Lactose

= 45,9 ccm einer 10 %igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

1. Blutentnahme vor der Injektion	0	mg%
Lactoseinjektion (3 Min.)		
2. Blutentnahme sofort nach der Injektion	33,7	mg%
3. " 2 Min. " " "	30,7	mg%
4. " 5 Min. " " "	29,1	mg%
5. " 10 Min. " " "	21,7	mg%
6. " 20 Min. " " "	14,4	mg%
7. " 40 Min. " " "	10,5	mg%
8. " 60 Min. " " "	7,5	mg%

Lactosewerte im Harn:

Vortag:	24-Stunden-Harn	1330 ccm	53 mg
Versuchstag:	8-20 Uhr	255 ccm	1210 mg
(0-24 Stunden nach Injektion)	20- 8 Uhr	460 ccm	431 mg

Bilanz ist nicht möglich, da der Patient am Versuchstag den Harn unvollständig sammelte.

Lfd. Nr. 13

Patient: J. K., 57 Jahre

Diagnose: chronische Pankreatitis

Körpergewicht: 76,9 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

60 mg/kg Körpergewicht

= 4,61 g Lactose

= 46,1 ccm einer 10%igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

1. Blutentnahme vor der Injektion	0 mg%
Lactoseinjektion (3 Min.)	
2. Blutentnahme sofort nach der Injektion	87,3 mg%
3. " 2 Min. " " "	46,8 mg%
4. " 5 Min. " " "	28,6 mg%
5. " 10 Min. " " "	22,1 mg%
6. " 20 Min. " " "	14,2 mg%
7. " 40 Min. " " "	11,8 mg%
8. " 60 Min. " " "	10,8 mg%
9. " 24 Min. " " "	0 mg%

Lactosewerte im Harn:

Versuchstag:	8-12 Uhr	150 ccm	1680 mg
(0-24 Stunden	12-20 Uhr	600 ccm	1500 mg
nach Injektion)	20- 8 Uhr	850 ccm	442 mg
folgender Tag:	24-Stunden-Harn	800 ccm	80 mg
(24-48 Std.nach Injektion)			

Bilanz:

Injektion	4614 mg (100 %)
Ausscheidung innerhalb	
24 Std. nach Injektion	3622 mg (78,5 %)
Fehlbetrag	992 mg (21,5 %)

Lfd. Nr. 14

Patientin: F. P., 54 Jahre

Diagnose: chronische spastische Obstipation

Körpergewicht: 53 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

60 mg/kg Körpergewicht

= 3,18 g Lactose

= 31,8 ccm einer 10 %igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

1. Blutentnahme vor der Injektion	0 mg%
Lactoseinjektion (3 Min.)	
2. Blutentnahme sofort nach der Injektion	98,4 mg%
3. " 2 Min. " "	25,0 mg%
4. " 5 Min. " "	21,6 mg%
5. " 10 Min. " "	16,5 mg%
6. " 20 Min. " "	13,7 mg%
7. " 40 Min. " "	12,3 mg%

Lactosewerte im Harn:

Vortag:	24-Stunden-Harn	1410 ccm	16,9 mg
Versuchstag:	8-12 Uhr	325 ccm	1497 mg
(0-24 Stunden	12-20 Uhr	185 ccm	568 mg
nach Injektion	20- 8 Uhr	610 ccm	65,3 mg
folgender Tag:	24-Stunden-Harn	940 ccm	24 mg
(24-48 Std. nach Injektion)			

Bilanz:

Injektion	3180 mg (100 %)
Ausscheidung innerhalb	
24 Stunden nach Injektion	2130 mg (67,1 %)
Fehlbetrag	1026 mg (32,9 %)

Lfd. Nr. 15

Patientin: H. W., 46 Jahre

Diagnose: Herzinsuffizienz

Gewicht: 71,2 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

60 mg/ kg Körpergewicht

= 4,27 g Lactose

= 42,7 ccm einer 10%igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

1. Blutentnahme vor der Injektion	0 mg%
Lactoseinjektion (5 Min.)	
2. Blutentnahme sofort nach der Injektion	23,4 mg%
3. " 2 Min. " " "	32,0 mg%
4. " 5 Min. " " "	26,4 mg%
5. " 10 Min. " " "	15,9 mg%
6. " 40 Min. " " "	14,0 mg%

Lactosewerte im Harn:

Vortag:	24-Stunden-Harn	1200 ccm	6 mg
Versuchstag:	8-12 Uhr	375 ccm	2430 mg
(0-24 Stunden	12-20 Uhr	335 ccm	1282 mg
nach Injektion)	20- 8 Uhr	400 ccm	73,3 mg

Bilanz:

Injektion	4270 mg (100 %)
Ausscheidung innerhalb	
24 Std. nach Injektion	3785 mg (88,6 %)
Fehlbetrag	485 mg (11,4 %)

Lfd. Nr. 16

Patientin: B.S., 20 Jahre

Diagnose: chronische Tonsillitis

Körpergewicht: 61,5 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

60 mg/kg Körpergewicht

= 3,69 g Lactose

= 36,9 ccm einer 10 %igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

Lactoseinjektion (3 Min.)

1.	Blutentnahme sofort nach der Injektion	61,0 mg%
2.	" 2 Min. " " "	25,4 mg%
3.	" 5 Min. " " "	22,7 mg%
4.	" 40 Min. " " "	18,1 mg%

Lactosewerte im Harn:

Vortag:	20-Stunden-Harn	650 ccm	0 mg
Versuchstag:	8-12 Uhr	390 ccm	2230 mg
(0-24 Stunden	12-20 Uhr	335 ccm	525 mg
nach Injektion)	20- 8 Uhr	430 ccm	33,8 mg
folgender Tag:	24-Stunden-Harn	1200 ccm	26,2 mg
(24-48 Std. nach Injektion)			

Bilanz:

Injektion	3690 mg (100 %)
Ausscheidung innerhalb	
24 Std. nach Injektion	3789 mg (102,7%)
überschüssige Ausscheidung	99 mg (2,7 %)

Lfd. Nr. 17

Patient: A. T., 38 Jahre

Diagnose: Colitis mucosa

Körpergewicht: 77,9 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

60 mg/kg Körpergewicht

= 4,67 g Lactose

= 46,7 ccm einer 10%igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

Lactoseinjektion (3 Min.)

1.	Blutentnahme sofort nach der Injektion	14,3 mg%
2.	" 2 Min. " " "	31,2 mg%
3.	" 5 Min. " " "	28,6 mg%
4.	" 10 Min. " " "	22,3 mg%
5.	" 30 Min. " " "	13 mg%

Lactosewerte im Harn:

Vortag:	24-Stunden-Harn	990 ccm	20 mg
Versuchstag:	8-12 Uhr	170 ccm	3200 mg
(0-24 Stunden	12-20 Uhr	340 ccm	768 mg
nach Injektion)	20- 8 Uhr	280 ccm	143 mg
folgender Tag:	24-Stunden-Harn	810 ccm	18,6 mg
(24-48 Std. nach Injektion)			

Bilanz:

Injektion	4674 mg (100 %)
Ausscheidung innerhalb	
24 Std. nach Injektion	4111 mg (88 %)
Fehlbetrag	563 mg (12 %)

Lfd. Nr. 18

Patient: G. M., 74 Jahre

Diagnose: Hypertonie

Körpergewicht: 101 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

60 mg/kg Körpergewicht

= 6,06 g Lactose

= 60,6 ccm einer 10 %igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

Lactoseinjektion (4 Min.)

1. Blutentnahme	sofort nach der Injektion	16,1 mg %
2. "	2 Min. " " "	57,2 mg %
3. "	5 Min. " " "	46,2 mg %
4. "	10 Min. " " "	24,2 mg %
5. "	40 Min. " " "	8,3 mg %
6. "	24 Std. " " "	0 mg %

Lactosewerte im Harn:

Vortag:	24-Stunden-Harn	820 ccm	0 mg
Versuchstag:	8-12 Uhr	180 ccm	2860 mg
(0-24 Stunden	12-20 Uhr	270 ccm	2350 mg
nach Injektion)	20- 8 Uhr	410 ccm	46,2 mg
folgender Tag:	24-Stunden-Harn	735 ccm	33,8 mg
(24-48 Std. nach Injektion)			

Bilanz:

Injektion	6060 mg (100 %)
Ausscheidung innerhalb	
24 Std. nach Injektion	5256 mg (86,7 %)
Fehlbetrag	804 mg (13,3 %)

Lfd. Nr. 19

Patient: V. B., 37 Jahre

Diagnose: Pleuritis exsudativa

Körpergewicht: 60 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

60 mg/kg Körpergewicht

= 3,6 g Lactose

= 36 ccm einer 10 %igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

Lactoseinjektion (2 Min.)

1. Blutentnahme sofort nach der Injektion	17,7 mg%
2. " 2 Min. " " "	37,1 mg%
3. " 5 Min. " " "	16,2 mg%
4. " 10 Min. " " "	13,6 mg%
5. " 40 Min. " " "	9,8 mg%

Lactosewerte im Harn:

Vortag:	24-Stunden-Harn	520 ccm	19,2 mg
Versuchstag:	8-12 Uhr	60 ccm	1730 mg
(0-24 Stunden	12-20 Uhr	290 ccm	774 mg
nach Iniektion)	20 - 8 Uhr	250 ccm	29,8 mg
folgender Tag:	24-Stunden-Harn	825 ccm	51,8 mg
(24-48 Std. nach Injektion)			

Bilanz:

Injektion	3600 mg (100 %)
Ausscheidung innerhalb	
24 Std. nach Injektion	2534 mg (70,4 %)
Fehlbetrag	1066 mg (29,6 %)

Lfd. Nr. 20

Patient: H. D., 23 Jahre

Diagnose: Neurofibromatosis Recklinghausen

Körpergewicht: 55 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

60 mg/kg Körpergewicht

= 3,3 g Lactose

= 33 ccm einer 10 %igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

Lactoseinjektion (2 Min.)

1.	Blutentnahme	sofort	nach	der	Injektion	21,9 mg%
2.	"	2 Min.	"	"	"	27,0 mg%
3.	"	5 Min.	"	"	"	14,9 mg%
4.	"	10 Min.	"	"	"	10,9 mg%
5.	"	40 Min.	"	"	"	5,9 mg%

Lactosewerte im Harn:

Vorrat:	24-Stunden-Harn	775 ccm	19 mg
Versuchtag:	24-Stunden-Harn	1175 ccm	3260 mg
(0-24 Std. nach Injektion)			
folgender Tag:	24-Stunden-Harn	880 ccm	35 mg
(24-48 Std. nach Injektion)			

Bilanz:

Injektion	3300 mg (100 %)
Ausscheidung innerhalb	
24 Std. nach Injektion	3260 mg (98,8 %)
Fehlbetrag	40 mg (1,2 %)

Lfd. Nr. 21

Patient: F. E., 20 Jahre

Diagnose: Kleinhirntumor

Körpergewicht: 84 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

120 mg/kg Körpergewicht

= 10,08 g Lactose

= 100,8 ccm einer 10 %igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

Lactoseinjektion (2 Min.)

1. Blutentnahme sofort nach der Injektion	930	mg%
2. " 2 Min. " " "	44,6	mg%
3. " 5 Min. " " "	38,6	mg%
4. " 30 Min. " " "	28,4	mg%
5. " 60 Min. " " "	13,2	mg%
6. " 24 Std. " " "	0	mg%

Lactosewerte im Harn:

Vortag:	24-Stunden-Harn	920 ccm	20,2 mg
Versuchstag:	8-20 Uhr	580 ccm	4030 mg
(0-12 Std. nach Injektion)			
12-32 Std. nach Injektion		730 ccm	687 mg

Bilanz ist nicht möglich, da der Patient am Versuchstag den Harn unvollständig sammelte.

Lfd. Nr. 22

Patient: L. K., 25 Jahre

Diagnose: chronische Polyarthrit

Körpergewicht: 60 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

120 mg/kg Körpergewicht

= 7,2 g Lactose

= 72 ccm einer 10 %igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

Lactoseinjektion (3 Min.)

1.	Blutentnahme sofort	nach	der	Injektion	45,0 mg%
2.	"	2 Min.	"	"	45,7 mg%
3.	"	5 Min.	"	"	42,4 mg%
4.	"	10 Min.	"	"	39,1 mg%
5.	"	30 Min.	"	"	23,4 mg%
6.	"	60 Min.	"	"	18,5 mg%
7.	"	24 Std.	"	"	0 mg%

Lactosewerte im Harn:

Vortag:	24-Stunden-Harn	1420 ccm	90,9 mg
Versuchstag:	8-12 Uhr	260 ccm	3490 mg
(0-24 Stunden	12-20 Uhr	475 ccm	2640 mg
nach Injektion)	20- 8 Uhr	470 ccm	114 mg
1. folgender Tag:	24-Stunden-Harn	960 ccm	37,5 mg
(24-48 Std. nach Injektion)			
2. folgender Tag:	24-Stunden-Harn	1130 ccm	47,5 mg
(48-72 Std. nach Injektion)			

Bilanz:	Injektion	7200 mg (100 %)
	Ausscheidung innerhalb	
	24 Std. nach Injektion	6244 mg (86,7 %)
	Fehlbetrag	956 mg (13,3 %)

Lfd. Nr. 23

Patient: J. T., 31 Jahre

Diagnose: chronische Bronchitis

Körpergewicht: 68 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

120 mg/kg Körpergewicht

= 8,16 g Lactose

= 81,6 ccm einer 10 %igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

Lactoseinjektion (3 Min.)

1. Blutentnahme	sofort nach der Injektion	922 mg%
2. "	2 Min. " " "	62,9 mg%
3. "	5 Min. " " "	52,4 mg%
4. "	10 Min. " " "	48,9 mg%
5. "	30 Min. " " "	48,3 mg%
6. "	60 Min. " " "	26,9 mg%

Lactosewerte im Harn:

Vortag:	24-Stunden-Harn	715 ccm	35,8 mg
Versuchstag:	8-12 Uhr	140 ccm	5220 mg
(0-24 Stunden	12-20 Uhr	245 ccm	2620 mg
nach Injektion)	20- 8 Uhr	295 ccm	14,8 mg
folgender Tag:	24-Stunden-Harn	890 ccm	65,8 mg
(24-48 Std. nach Injektion)			

Bilanz:

Injektion	8160 mg (100 %)
Ausscheidung innerhalb	
24 Std. nach Injektion	7855 mg (96,2 %)
Fehlbetrag	320 mg (3,8 %)

Lfd. Nr. 24

Patient: R. K., 62 Jahre

Diagnose: chronische Polyarthritis

Körpergewicht: 52 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

120 mg/kg Körpergewicht

= 6,24 g Lactose

= 62,4 ccm einer 10 %igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

Lactoseinjektion (3 Min.)

1.	Blutentnahme	sofort	nach	der	Injektion	112,2 mg%
2.	"	2 Min.	"	"	"	54,4 mg%
3.	"	10 Min.	"	"	"	37,5 mg%
4.	"	30 Min.	"	"	"	24,9 mg%
5.	"	60 Min.	"	"	"	11,5 mg%

Lactosewerte im Harn:

Versuchstag:	8-12 Uhr	185 ccm	4180 mg
(0-24 Stunden	12-20 Uhr	380 ccm	1720 mg
nach Injektion)	20- 8 Uhr	840 ccm	88 mg
folgender Tag:	24-Stunden-Harn	1130 ccm	86 mg
(24-48 Std. nach Injektion)			

Bilanz:

Injektion	6240 mg (100 %)
Ausscheidung innerhalb	
24 Std. nach Injektion	5988 mg (96 %)
Fehlbetrag	252 mg (4 %)

Lfd. Nr. 25

Patientin: B. H., 17 Jahre

Diagnose: Morbus Scheuermann

Gewicht: 53,6 kg

intravenös verabreichte Lactosemenge:

120 mg/kg Körpergewicht

= 6,43 g Lactose

= 64,3 ccm einer 10 %igen Lactoselösung

Lactosewerte im Blut:

Lactoseinjektion (3 Min.)

1.	Blutentnahme sofort nach der Injektion	46,9 mg%
2.	" 2 Min. " " "	52,6 mg%
3.	" 5 Min. " " "	47,1 mg%
4.	" 10 Min. " " "	44,4 mg%
5.	" 30 Min. " " "	27,5 mg%
6.	" 60 Min. " " "	16,1 mg%

Lactosewerte im Harn:

Vortag:	24-Stunden-Harn	1720 ccm	19,6 mg
Versuchstag:	8-12 Uhr	370 ccm	3290 mg
(0-24 Stunden	12-20 Uhr	530 ccm	2630 mg
nach Injektion)	20- 8 Uhr	610 ccm	320 mg
folgender Tag:	24-Stunden-Harn	660 ccm	8 mg
(24-48 Std. nach Injektion)			

Bilanz:

Injektion 6430 mg (100 %)

Ausscheidung innerhalb

24 Std. nach Injektion 6240 mg (97 %)

Fehlbetrag

190 mg (3 %)

Lfd. Nr. 26

Patientin: A. B., 40 Jahre

Gewicht: 48,6 kg

Diagnose: Ileitis terminalis

intravenös verabreichte Lactosemenge:

60 mg/kg Körpergewicht

= 2,91 g Lactose

= 29,1 ccm einer 10 %igen Lactoselösung

1.	Magensaft	5 Min.	nach	der	Injektion	keine Lactose
2.	"	10 Min.	"	"	"	keine Lactose
3.	"	15 Min.	"	"	"	keine Lactose
4.	Speichel	15 Min.	nach	der	Injektion	keine Lactose

Tabelle 3

Lactosekonzentrationen im Blut nach
intravenöser Lactoseinjektion

a) Injektion von 60 mg/kg Körpergewicht

Lfd. Nr.	Körper- gewicht in kg	Blutkonzentrationen der Lactose in mg%						
		2 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	40 Min.	60 Min.
11	59,5	--	11,2	--	8,0	--	--	4,0
12	76,5	30,7	29,1	21,7	14,4	--	10,5	7,5
13	76,9	46,8	28,6	22,1	14,2	--	11,8	10,8
14	53,0	25,0	21,6	16,5	13,7	--	12,3	--
15	71,2	32,0	26,4	15,9	--	--	14,0	--
16	61,5	25,4	22,7	--	--	--	18,1	--
17	77,9	31,2	28,6	22,3	--	13,0	--	--
18	101,0	57,2	46,2	24,2	--	--	8,3	--
19	60,0	37,1	16,2	13,6	--	--	9,8	--
20	55,0	27,0	14,9	10,9	--	--	5,9	--
Durchschnitt in mg%		34,7	24,6	18,4	12,6	--	11,3	7,4

b) Injektion von 120 mg Lactose/kg Körpergewicht

Lfd. Nr.	Körper- gewicht in kg	Blutkonzentrationen der Lactose in mg%				
		2 Min.	5 Min.	10 Min.	30 Min.	60 Min.
21	84,0	44,6	38,6	--	28,4	13,2
22	60,0	45,7	42,4	39,1	23,4	18,5
23	68,0	62,9	52,4	48,9	48,3	26,9
24	52,0	54,4	--	37,5	24,9	11,5
25	53,6	52,6	47,1	44,4	27,5	16,5
Durchschnitt in mg%		52,0	45,1	42,5	30,5	17,2

Tabelle 4

Lactoseausscheidung im Harn nach intravenöser Lactose-
injektion in % der verabreichten Dosis

a) Injektion von 60 mg Lactose / kg Körpergewicht

Lfd. Nr.	Körper- gewicht in kg	Lactoseausscheidung in % der Dosis			
		1. - 4. Std.	5. - 12. Std.	12. - 24. Std.	zusammen in 24 Std.
11	59,5	72,3	18,1	9,7	100,1
13	76,9	36,4	32,5	9,6	78,5
14	53,0	47,1	17,9	2,1	67,1
15	71,2	56,9	30,0	1,7	88,6
16	61,5	87,6	14,2	0,2	102,7
17	77,9	68,5	16,4	3,1	88,0
18	101,0	47,2	38,8	0,7	86,7
19	60,0	48,1	21,5	2,8	72,4
20	55,0	--	--	--	68,8
Durchschnitt		58,0	23,5	2,5	84,0

b) Injektion von 120 mg Lactose / kg Körpergewicht

Lfd. Nr.	Körper- gewicht in kg	Lactoseausscheidung in % der Dosis			
		1. - 4. Std.	5. - 12. Std.	12. - 24. Std.	zusammen in 24 Std.
22	60,0	48,5	36,7	1,5	86,7
23	68,0	63,9	32,1	0,2	96,2
24	52,0	67,0	27,6	1,4	96,0
25	53,6	51,1	40,9	5,0	97,0
Durchschnitt		57,6	34,3	2,0	94,0

Abbildung 2

Blutlactosekurven

nach Injektion von 60 mg Lactose / kg Körpergewicht

— = bei niedrigem, ---- = bei hohem Körpergewicht

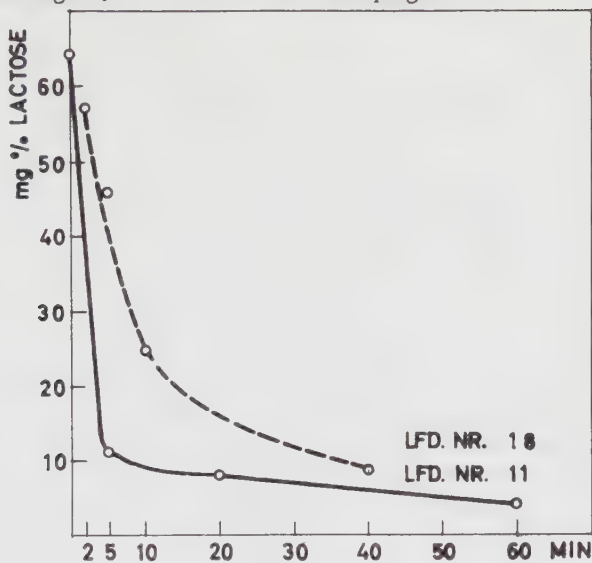
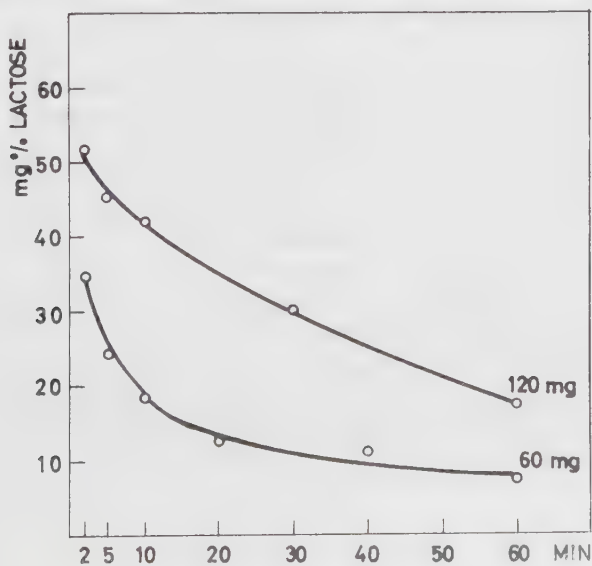


Abbildung 3

Blutlactose - Durchschnittswerte

nach Injektion von 60 bzw. 120 mg Lactose / kg Körpergewicht



IV. DISKUSSION

A. Diskussion des vorliegenden Schrifttums

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, haben sich mehrere Autoren, vor allem Pädiater, mit dem Auftreten von Mellituriën beschäftigt. Es wurden dabei sowohl physiologische als auch pathologische Lactosurien beschrieben, die bei normaler Ernährung oder bei besonderer Belastung mit Milchzucker auftraten. BICKEL untersuchte 1959 Harnproben von Neugeborenen, Kleinkindern und Schulkindern auf ihren Zuckergehalt. Er bediente sich dabei der papierchromatographischen Methode, die eine Trennung der einzelnen Zucker voneinander erlaubt. Die Untersuchungen bei gesunden Kindern brachten folgendes Ergebnis: Neugeborene schieden in den ersten Lebenstagen vermehrt Zucker aus, und zwar Lactose, Glucose, Galaktose und Fructose (letztere insbesondere am ersten Lebenstag). Die Durchschnittswerte für Lactose schwankten zwischen 15 und 50 mg%, der Höchstwert für Lactose betrug 120 mg%. Bei Frühgeborenen lagen die Werte noch höher. Im Laufe der 2. Lebenswoche sanken die Zuckerausscheidungen auf Spuren ab. Gesunde Schul- und Kleinkinder schieden nur gelegentlich geringe Zuckermengen aus, die 10 - 20 mg% Glucose oder Galaktose nicht überschritten. Die Ursache der erhöhten Lactoserie bei Neugeborenen suchte Bickel in einer erhöhten Darmwandpermeabilität und einer Unreife der **Lactase-Fermentwirkung**.

HAWORTH belastete 1960 Kinder verschiedenen Alters peroral mit verschiedenen Disacchariden. Vor und nach der Belastung untersuchte er Harn- und Blutproben auf ihren Zuckergehalt. 47 reife Neugeborene und Frühgeborene erhielten Lactose, Saccharose oder Maltose in Mengen von 1 - 8 g / kg Körpergewicht peroral verabreicht. Im Blut fand er vor und nach der Belastung nur Glucose. Dagegen zeigten die Harnproben in einem Drittel der Fälle bereits vor der Belastung geringe Mengen verschiedener Zucker. Nach der Zufuhr von Lactose trat im Harn bei fast zwei Drittel der Fälle Lactose allein oder neben Glucose und Galaktose auf, nach Zufuhr von Saccharose fast in der Hälfte der Fälle Saccharose oder Fructose allein, nach Applikation von Maltose trat keine Maltose im Harn auf, jedoch in 9 von 14 Fällen Glucose. Die Konzentrationen der Zucker schwankten zwischen 100 und 200 mg%. Haworth konnte im Gegensatz zu Bickel bei Frühgeborenen keine höhere Zuckerausscheidung als bei reifen Neugeborenen feststellen. Eine Abhängigkeit der Menge des ausgeschiedenen Zuckers von der verabreichten Zuckerdosis war nicht zu finden. Dieselben Versuche wurden auch bei 47 Kindern im Alter von 5 Monaten bis 15 Jahren durchgeführt. Die Ergebnisse waren ähnlich denen bei den Neugeborenen, nur lagen die Zuckerkonzentrationen mit Werten zwischen 50 und 100 mg% niedriger.

Nach der Lactosemahlzeit enthielten vier Fünftel der Harnproben Zucker, in einem Drittel der Fälle war es Lactose selbst. Bei 5 Kindern wurden quantitative Untersuchungen vorgenommen. Zu diesem Zweck wurde nach der Lactosemahlzeit der Harn über 8 Stunden gesammelt. Alle 5 Harnproben enthielten kleine Mengen von Lactose und Galaktose, in 4 Fällen zwischen 7 und 20 mg, in einem Fall 120 mg.

Somit konnte Haworth zeigen, dass geringe Melliturien nicht nur bei Neugeborenen, sondern auch bei Schul- und Kleinkindern eine häufige Erscheinung darstellen.

Orale Lactosebelastungsversuche liegen auch aus einer Zeit vor, in der den Autoren nur unzureichende Nachweismethoden zur Verfügung standen.

WATKINS vermutete 1928, dass Lactose zum Teil ungespalten aus dem Darm resorbiert wird und in die Blutbahn gelangt. Solange es sich um kleine Mengen handelt, nahm er die Möglichkeit der Utilisierung an.

WINTER dagegen vertrat 1931 die Auffassung, dass Lactose, die in die Blutbahn gelangt, nicht verwertet werden könnte, sondern als solche ausgeschieden würde. Er belastete gesunde erwachsene Menschen peroral mit 50 g Lactose. Im Harn fand er eine verhältnismässig geringe Ausscheidung dieses Zuckers, in einigen Fällen waren die Harnproben zuckerfrei. Als Nachweismethode verwandte Winter Reduktionsproben vor und nach Säurehydrolyse. Für einige der untersuchten Fälle wurden für die Lactoseausscheidung im Harn innerhalb von 12 Stunden Werte von 0, 150, 390 und 560 mg angegeben. Winter bemerkte aber selbst dazu, dass es falsch wäre, in diesen Werten die absolute Lactosemenge zu sehen, es könnten vielmehr darin noch andere reduzierende Substanzen enthalten sein. Winter stellte ausserdem eine vermehrte Lactoseausscheidung bei stillenden Frauen fest.

KOEHLER, RAPP und HILL prüften 1935 die Harnzuckerausscheidungen nach peroralen Lactosegaben bei gesunden Erwachsenen, Fettsüchtigen und Diabetikern. Bei den Gesunden stellten sie dabei eine höhere Zuckerausscheidung fest als nach Glucosegaben. Die Verfasser nahmen an, dass es sich um Lactose handelte, doch konnten sie durch die zur Verfügung stehenden Reduktions- und Gärungsproben Galaktose nicht ausschliessen.

Pathologische Lactosurien wurden in den letzten Jahren mehrfach bei Säuglingen beschrieben. Sie gingen weit über das Mass der bisher beschriebenen Lactosurien hinaus (z. B. mit Werten von 1,5 g%), verliefen meist mit schweren Krankheitssymptomen und waren teilweise verbunden mit Aminoacidurie oder Saccharosurie. Es handelte sich in mehreren Fällen dabei um einen angeborenen Lactasemangel. Berichte liegen vor von DARLING et al. (1960) und von DURAND (1959). HOLZEL et al. (1959) und WEIJERS et al. (1961) beschrieben

Fälle von angeborenem Lactasemangel ohne Lactosurie.

In der teilweise schon besprochenen Arbeit von BICKEL (1959) wurden auch Untersuchungen bei 1000 Kindern mit verschiedenen Krankheiten beschrieben. In 13 Fällen wurde eine isolierte Lactosurie, in 16 Fällen Lactosurien kombiniert mit anderen Mellituriën festgestellt. Ausserdem traten vielfach Glucosurien auf. Die Ausscheidungshöhe lag meist über 100 mg%. Bickel fand einen Zusammenhang zwischen Krankheit und Zuckerausscheidung. Reine Lactosurien traten auf bei Störungen der Fermentaktivität und der selektiven Darmwandpermeabilität, wie zum Beispiel bei schweren Dyspepsien, Intoxikationen und entzündlichen Darmerkrankungen. Lactosurien mit gleichzeitiger Ausscheidung von Galaktose, Glucose und Fructose stellten sich vor allem bei akuten infektiös-toxischen Leberparenchymschäden ein.

STRIETZEL empfiehlt 1961 ebenso wie ZÜRN die perorale Lactosebelastungsprobe als ambulant durchführbare Leberfunktionsprüfung. Sie stellt eine Abwandlung des Galaktosebelastungstests dar, ist in der Ausführung einfacher, da der qualitative Zuckernachweis zur Feststellung eines positiven Befundes genügt.

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen interessierte auch die Frage nach dem Vorkommen von Lactase im Organismus. Darum soll hier auch die diesbezügliche Literatur angeführt werden.

Im älteren Schrifttum wurde mehrmals das Auftreten von Lactase ausserhalb des Intestinaltraktes beschrieben.

CAJORI gab 1935 an, in der Leber des Hundes dieses Enzym gefunden zu haben. NEUBERG und HOFMANN suchten 1935 ebenfalls nach Lactase in den Geweben ausserhalb des Darmes, da in der damaligen Zeit vielfach angenommen wurde, dass Lactase im Intestinaltrakt erwachsener Menschen und Tiere überhaupt nicht oder nur in Spuren vorkomme; die Autoren interessierte aber die Frage, wo Milchzucker, der zum Teil als solcher unverändert die Darmwand passierte, gespalten werden könnte. Sie untersuchten Leber und Nieren vom Pferd und vom Kaninchen. Autolysate dieser Organe wurden bei physiologischen Bedingungen mit Lactose, Lactose-ureid oder Phenol-d-galaktosid (alles sind beta-Galaktoside) versetzt. Durch Fehling'sche oder Ost'sche Lösung wurde das Reduktionsvermögen bestimmt, um daraus das Mass der Hydrolyse abzuleiten. Die stärkste Enzymwirkung wurde in Pferdenieren festgestellt, aber auch in Pferdeleber, Kaninchen-Niere und -Leber konnte ein der Lactase entsprechendes Enzym nachgewiesen werden.

In neuerer Zeit untersuchte HIRATA (1958) den Darminhalt von Säuglingen auf seinen Gehalt an Lactase. Er fand in den unteren Dünndarmabschnitten eine 8-10 mal so hohe Lactaseaktivität als in den oberen Abschnitten. Ausserdem konnte er durch Versuche an Ratten zeigen, dass die Lactaseaktivität beim

jungen gesäugten Tier 8-10 mal so hoch ist als beim ausgewachsenen Tier.

Dieses letzte Ergebnis beschrieb auch ALVAREZ (1961). Durch seine Untersuchungen an Ratten bewies er, dass die Lactase bei diesen Tieren kein adaptives Enzym ist. Er bestimmte die beta-Galaktosidase - (=Lactase-) Aktivität in Dünndarmschleimhauthomogenaten von Tieren verschiedenen Alters, vom Fetus bis zum ausgewachsenen Tier. Die Lactaseaktivität zeigte beim Ratten-Fetus kurz vor der Geburt einen steilen Anstieg. Die hohe Aktivität blieb auch nach der Geburt erhalten, solange das Junge vom Muttertier ernährt wurde. Mit dem Zeitpunkt des Entwöhnens fiel die beta-Galaktosidaseaktivität steil ab auf sehr niedere Werte. Auch beim ausgewachsenen Tier wurde eine sehr geringe Aktivität gefunden, die sich auch bei trächtigen und laktierenden Tieren nicht änderte. Bei entwöhnten Ratten wurde der Versuch unternommen durch lactose-reiche Nahrung die hohe Enzymaktivität neu aufzubauen, doch gelang dies nicht. Eine adaptive Lactasebildung war somit bei der Ratte nicht zu erreichen.

DAHLQUIST (1961) beschäftigte sich mit der Lokalisation der einzelnen Carbohydrolasen im Intestinaltrakt des Schweins. Die Tatsache, dass einerseits im Inhalt der oberen Dünndarmabschnitte Lactase und manche andere Carbohydrolasen kaum oder gar nicht vorkommen, während sie in den unteren Abschnitten in mässigen Mengen auftreten, andererseits Milchzucker aber gerade in den oberen Abschnitten resorbiert wird, führte Borgström und Dahlquist zu der Erkenntnis, dass die Spaltung der Disaccharide durch Fermente katalysiert wird, die in den Schleimhautzellen der Darmmucosa sitzen. Dahlquist untersuchte nun die Verteilung der einzelnen Carbohydrolasen in der Darmschleimhaut des Schweins. Für Lactase fand er folgende Verteilung: im Magen fehlte sie, im Duodenum trat sie in mässigen Mengen auf (9 Einheiten / ml Mucosahomogenatlösung), im oberen Jejunum stieg sie auf das Doppelte an (18 E), um im weiteren Verlauf wieder abzusinken; im unteren Jejunum und im Ileum fand sich praktisch keine Lactase, ebensowenig im Colon. Die Lactose wird also entsprechend der Lokalisation der Lactase in den Schleimhautzellen der oberen Dünndarmabschnitte gespalten und resorbiert.

Während sich in der Literatur verhältnismässig viele Angaben über Lactosurien finden, sind Berichte über intravenöse Lactosebelastungen nicht so reichlich vorhanden.

In der schon angeführten Arbeit von WINTER wurden auch intravenöse Lactosebelastungen bei Kaninchen beschrieben. 12 Stunden vor und 12 Stunden nach der Injektion wurde der Harn der Tiere gesammelt. In beiden Harnmengen wurde durch Reduktionsproben die gesamte Zuckerausscheidung bestimmt. Die Differenz ergab die Menge der ausgeschiedenen Lactose. Durch Säurehydrolyse und anschliessende Reduktionsprobe konnte der Zucker der zweiten Probe als

ungespaltene Lactose gedeutet werden. Die Mengen der ausgeschiedenen Lactose waren bei den verschiedenen Tieren sehr uneinheitlich. Doch konnte gefolgert werden, dass ein grosser Teil des injizierten Milchezuckers durch die Nieren ausgeschieden wurde. Winter betont aber selbst, dass die Frage der Utilisierung oder Nicht-Utilisierung durch diese Ergebnisse noch nicht beantwortet werden könnte.

KOEHLER, RAPP und HILL, deren Arbeit ebenfalls schon genannt wurde, haben bei erwachsenen Menschen intravenöse Lactosebelastungen vorgenommen. Es wurden jeweils ca. 14 g Lactose in 10 %iger Lösung injiziert. Im Harn wurden 89 - 93 % davon als "nicht gärfähiger Zucker" wiedergefunden. (Es wurde schon darauf hingewiesen, dass es sich dabei nicht unbedingt um Lactose handeln muss, da die Verfasser selbst Galaktose nicht ausschlossen.) Für die fehlenden 7 - 11 % wiesen die Autoren auf das mögliche Vorhandensein einer Leber-Lactase hin, wie sie von Cajori beim Hund beschrieben wurde.

Intravenöse Saccharose belastungsversuche wurden von KEITH, WAKEFIELD und POWER 1932 und 1937 ausgeführt. Wegen der Ähnlichkeit in der Versuchsanordnung mit den hier dargestellten Versuchen sollen sie in die Diskussion einbezogen werden. 20 - 40 %ige Saccharoselösung wurde bei Erwachsenen in einer Dosis von ca. 1 g/kg Körpergewicht intravenös injiziert. Im Blut konnte ein rasches Absinken des Saccharosespiegels beobachtet werden; nach 12 Stunden war noch eine Spur, nach 24 Stunden keine Saccharose mehr nachzuweisen. Die Zuckerinjektion bewirkte eine mässige Diurese. Die Ausscheidung der Saccharose im Harn betrug nach 12 bis 24 Stunden 89 bis 98 % der injizierten Menge. Bei wiederholten Saccharoseinjektionen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen konnte keine adaptive Enzymbildung festgestellt werden. Versuche mit kleinen Mengen von 60 - 80 mg/kg Körpergewicht hatten ebenfalls eine weitgehende Ausscheidung des Zuckers zur Folge. Bei 3 nierenkranken Patienten erfolgte die Ausscheidung verzögert, aber dennoch fast vollständig. Das Mass der Ausscheidung des Zuckers in diesen Versuchen erschien den Autoren als aussergewöhnlich vollständig und weitgehender, als es nach Tierversuchen erwartet werden konnte. Die Hydrolyse der Saccharose sei offensichtlich auf den Magen-Darmtrakt beschränkt.

Aus neuerer Zeit (1955) liegt eine Arbeit von CARLTON, MISLER und ROBERTS vor, die einen interessanten Diskussionsbeitrag zur Frage der Utilisierung der Lactose liefert.

Die Autoren unternahmen Versuche an Ratten mit radioaktiv markierten Zuckern. Vor allem sollte das Verhalten intravenös und oral verabreichter Lactose beobachtet werden. Es wurden aber auch Untersuchungen mit Glucose und Galaktose, sowie mit einem Glucose-Galaktose-Gemisch durchgeführt. Hier sollen nur die

intravenösen Zuckerbelastungen besprochen werden. 16 Ratten erhielten in die Schwanzvene Zuckerlösungen injiziert. Es wurden jeweils etwa 5 mg Lactose, Glucose oder Galaktose verwendet. Die Zucker waren entweder nur an einem Kohlenstoffatom oder an allen mit radioaktivem C^{14} besetzt und dadurch gekennzeichnet. Während der Versuchsdauer wurden die Tiere in Respirationskammern untergebracht und erhielten lactosefreie Nahrung. Das in der Expirationsluft enthaltene Kohlendioxyd wurde durch Natronlauge gebunden und auf den Gehalt an C^{14} untersucht. Während der Versuchsdauer wurde der Harn gesammelt. Am Ende des Versuchs wurde das Tier getötet, der Tierkörper wurde zu einer homogenen Masse verarbeitet, um darin das retinierte C^{14} feststellen zu können. Aus der Menge des wiedergefundenen C^{14} in den verschiedenen Ausscheidungsprodukten und im Tierkörper wurde auf den Anteil des verwerteten Zuckers geschlossen.

Die Monosaccharide wurden rasch abgebaut. Nach 48 Stunden waren im Ausatemungs-Kohlendioxyd bei Glucose rund 70 %, bei Galaktose rund 60 % des verabreichten C^{14} wieder erschienen. Im Harn traten nur geringe Mengen von C^{14} auf; im Tierkörper verblieben 7 - 21 % des verabreichten markierten Kohlenstoffs. Nach der Lactoseinjektion fand sich der grösste Teil der Radioaktivität im Harn wieder, etwa 83 %. Der Hauptanteil davon konnte als ungespaltene Lactose erwiesen werden. Im Tierkörper verblieben ca. 10 %. Die restlichen 7 % fanden sich in der Ausatemungsluft. Die Verfasser wiesen auf die von NEUBERG und HOFMANN in Leber und Niere gefundene Lactase hin, die für die Hydrolyse und damit für die weitere Verwertbarkeit dieser geringen Lactosemengen verantwortlich zu sein scheint.

B. Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die Untersuchungen von Harnproben unter verschiedenen Bedingungen haben bestätigt, dass geringe Mengen ungespaltener Lactose mit dem Blut in die Nieren gelangen und dort eliminiert werden können. Woher stammt diese Lactose? Werden Menschen einige Tage lang völlig lactosefrei ernährt, so fehlt im Harn jede Spur dieses Zuckers (siehe Tabelle 1, Nr. 5 - 7). Dies führt zu der Annahme, dass der bei normaler lactosehaltiger Ernährung im Harn auftretende Milchzucker aus der Nahrung stammt. Die Darmwand lässt also kleine Mengen von ungespaltenem Disaccharid passieren.

Dies zeigte sich in den Versuchen mit oraler und intravenöser Lactosebelastung. Die meisten Harnproben enthielten bereits vor jeglicher Belastung eine Spur dieses Zuckers.

Bei den 7 normal ernährten Versuchspersonen der Gruppe L und M (Tabelle 1) enthielt der 24-Stunden-Harn am Tage vor der oralen Belastung nur in einem

Fälle keine Lactose. Ein ähnliches Ergebnis brachte die Untersuchung des 24-Stunden-Harns vom Vortage der intravenösen Lactosebelastung. Von den 13 Harnproben konnte in 11 Fällen Lactose nachgewiesen werden, nur 2 Proben waren lactosefrei. Somit enthielt also der Harn normal ernährter Menschen in 17 von 20 Fällen Lactose. Man darf wohl daraus schliessen, dass die Lactosurie beim erwachsenen Menschen eine sehr häufige Erscheinung ist. Die Mengen der ausgeschiedenen Lactose bewegen sich immer unter 100 mg/ die. Im einzelnen sind sie ziemlich unterschiedlich. Der Durchschnittswert beträgt 30,2 mg/ die. Der Häufigkeitsgipfel (Abbildung 1) liegt mit 7 von 20 Fällen zwischen 10 und 20 mg/ die. Zwei weitere Werte liegen dicht über oder unter diesem Bereich. In 6 Fällen liegt die Ausscheidung zwischen 30 und 50 mg/ die, in 3 weiteren zwischen 50 und 60 mg/ die, in 3 Fällen zwischen 60 und 100 mg/ die. In 3 Fällen fehlt eine Lactoseausscheidung.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen von BICKEL und HAWORTH könnte zu dem Schluss verleiten, die Lactosurie sei bei Erwachsenen wesentlich häufiger als bei Kindern. Denn Bickel beobachtete zum Beispiel, dass gesunde Schul- und Kleinkinder zwar gelegentlich geringe Mengen von Glucose und Galaktose ausscheiden, Lactose wurde jedoch im Harn nicht festgestellt. Bei Neugeborenen fand Bickel Lactosurien offensichtlich in vielen Fällen, doch machte er keine Angaben über die Häufigkeit. Haworth fand in den Harnproben vor der Zuckerbelastung nur in einem Drittel der Fälle verschiedene Zucker. Nun ist aber zu berücksichtigen, dass die von beiden Autoren verwendete papierchromatographische Methode nicht so empfindlich ist wie unsere Methode. Nach Haworth erfasst die papierchromatographische Bestimmung Zuckerwerte bis 10 mg%, nach Bickel auch etwas darunter. Der Lactosegehalt des 24-Stunden-Harns in unseren Untersuchungen liegt aber durchwegs unter 10 mg%, in den meisten Fällen sogar unter 5 mg%. So ist anzunehmen, dass viele Fälle von Lactosurie geringen Ausmasses den früheren Untersuchern entgangen sind. Ein genauer Vergleich über die Häufigkeit von Lactosurien bei Kindern und bei Erwachsenen ist daher anhand der verschiedenen Arbeiten bzw. Nachweismethoden nicht möglich. Doch liegt die Annahme nahe, dass der Unterschied nicht gross ist.

Wahrscheinlicher sind Unterschiede in der Höhe der Lactoseausscheidung. Denn in unseren Untersuchungen wurden im 24-Stunden-Harn niemals Werte über 10 mg% beobachtet, während Bickel bei den Neugeborenen in den ersten Lebenstagen Werte zwischen 15 und 50 mg% im Durchschnitt im 24-Stunden-Harn angibt. Haworths quantitative Untersuchungen bei 5 Kindern nach Lactosebelastung stimmen grössenordnungsmässig mit unseren Werten überein.

Unsere oralen Lactosebelastungen bei 10 Personen brachten folgendes Ergebnis: In allen Fällen trat nach der Belastung eine Lactosurie auf. Bei der Gruppe L

(50 g Lactose per os) war in 3 Fällen eine beachtliche Erhöhung der Lactoseausscheidung zu beobachten, in einem Fall blieb die Lactose-Ausscheidung gleich der vor der Belastung. Auffallend war dabei allerdings die hohe Lactosekonzentration im Harn, die sich nur wegen des geringen Harnvolumens im Endwert nicht auswirkte. Es liegt deswegen die Vermutung nahe, dass möglicherweise am Versuchstag der Harn von dem Patienten nicht vollständig gesammelt wurde. In den übrigen 3 Fällen war das Mass der Erhöhung der Zuckerausscheidung sehr verschieden und betrug etwa das Doppelte, Dreifache und Vierfache der Mengen vor der Belastung. Diese Unterschiede bestätigen die Beobachtung von Haworth, dass die Mengen des ausgeschiedenen Zuckers nicht direkt proportional der verabreichten Dosis sind. Ein exakter Vergleich der Höhe der Ausscheidung mit den Ergebnissen von Haworth ist nicht möglich, da er fast ausschliesslich nur Zuckerkonzentrationen in einer nicht definierten Harnmenge angab, die wenige Stunden nach der Belastung gewonnen wurde. Da anzunehmen ist, dass gerade in dieser Zeit der grösste Anteil der zur Ausscheidung bestimmten Lactose im Harn erscheint, verwundert es nicht, dass die Konzentrationen bei Haworth höher liegen (zwischen 50 und 200 mg%). Aus den quantitativen Versuchen von Haworth geht hervor, dass auch bei kleinen Kindern nach Belastung die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Lactose sehr gering ist.

Die durchschnittliche Lactoseausscheidung nach Belastung mit 50 g Lactose beträgt in unseren 4 untersuchten Fällen 64,5 mg/ die. Grössenordnungsmässig bedeutet das etwa ein Promille der zugeführten Milchzuckermenge.

Vergleicht man die Werte mit den Angaben von WINTER, so findet man bei ihm annähernd die zehnfache "Lactoseausscheidung" nach gleicher Belastung. Wie Winter selbst schon vermutete, wird es sich wahrscheinlich dabei nicht um Lactose, sondern um ein Gemisch reduzierender Substanzen im Harn gehandelt haben.

Zu den oralen Lactosebelastungsversuchen zählen auch noch jene, die in Tabelle 1 unter der Gruppe F zusammengefasst sind. Das Ergebnis der dreitägigen laktosefreien Ernährung, nämlich das Fehlen der Lactose im Harn, wurde schon besprochen. Nun wurden zwei von diesen Personen statt mit Lactose mit einem Liter Milch, zusätzlich zur normalen lactosehaltigen Ernährung, belastet. Es trat daraufhin Lactosurie auf, doch lagen die Werte viel niedriger als nach Belastung bei Gruppe L. Die ausgeschiedenen Lactosemengen entsprechen vielmehr den häufigsten Werten der Gruppe L vor der Belastung. Zum Vergleich wurde im 3. Fall Lactose in entsprechender Weise zugeführt. Dabei trat wieder eine höhere Lactosurie auf.

Zur Prüfung dieses scheinbar unterschiedlichen Verhaltens der reinen und der in

Milch enthaltenen Lactose wurden noch 3 weitere Versuchspersonen mit je 1 Liter Milch belastet (Gruppe M). Dabei lagen aber die Ausscheidungsmengen im 24-Stunden-Harn verhältnismässig hoch (zwischen 40 und 100 mg/die), waren jedoch im einzelnen vor allem gegenüber den Werten des Vortages sehr unterschiedlich. In einem Fall betrug der Anstieg gegenüber dem Tag vor der Belastung ca. 40 mg/die, im 2. Fall ca. 80 mg/die, im 3. Fall war eine Abnahme der Lactoseausscheidung von rund 20 mg/die zu verzeichnen. Es zeigte sich damit - entgegen unserer ersten Annahme - kein signifikanter Unterschied zwischen reiner und in Milch enthaltener Lactose in bezug auf die Resorption und Ausscheidung im Harn. Dagegen wurde wiederum sehr deutlich, wie wenig dosisabhängig die Ausscheidung der Lactose vor sich geht.

Das Ergebnis, dass die Lactosurie beim erwachsenen Menschen eine alltägliche Erscheinung ist, legt zwei Fragen nahe: Wie kann die Durchschleussung des Disaccharids durch die Darmwand ohne vorherige Spaltung erklärt werden? - Deutet die Lactosurie Unvollkommenheiten im Stoffwechselgeschehen an, oder verbirgt sich hinter ihr eine sinnvolle Einrichtung?

Beide Fragen können hier nicht voll beantwortet werden. Es gibt aber verschiedene Hinweise, die zu ihrer Klärung beitragen können. Die bisherige Auffassung, dass Disaccharide nur in hydrolysiertem Zustand, also als Monosaccharide die Darmwand passieren können, hat unter anderem durch die vielen Beobachtungen von Lactosurien an Überzeugungskraft verloren. Der Resorptionsvorgang der Disaccharide wird verständlicher durch die Erkenntnisse von BORGSTRÖM und DAHLQUIST über das Vorkommen der Carbohydrolasen im Intestinaltrakt. Da im Darmlumen nur spärliche Mengen von Lactose vorhanden sind, der grösste Teil dieses Ferments dagegen in den Schleimhautzellen des Dünndarms sitzt, muss die Lactose zunächst zwangsläufig ungespalten in die Schleimhautzellen aufgenommen werden. Dann erst erfolgt die Spaltung und der Weitertransport der Spaltprodukte ins Blut. Diese Verhältnisse machen es leichter verständlich, dass ein sehr geringer Teil des Disaccharids am Wirkungsort der Lactase vorbeid, h. ungespalten in die Blutbahn eintreten kann.

BICKEL führt das Auftreten einer Lactosurie auf einen Lactasemangel einerseits und eine erhöhte Darmwandpermeabilität andererseits zurück. Beim Neugeborenen drücke sich darin noch eine gewisse Unreife aus. Die von ALVAREZ bei der neugeborenen Ratte nachgewiesene hohe Lactaseaktivität im Jejunum spricht gegen die Deutung vom Lactasemangel. Es könnte allerdings sein, dass die relativ hohe Lactasemenge gegenüber dem grossen Lactoseangebot noch nicht ausreicht, oder aber, dass beim Neugeborenen der Durchtritt der Lactose in ein "hinteres Compartment" der lactasehaltigen Zelle, von wo aus der aktive Weitertransport der ungespaltenen Lactose möglich ist, leichter vonstatten geht.

Beim erwachsenen Menschen und Tier ist die Lactaseaktivität im allgemeinen gering. Die in diesem Alter auftretende Lactosurie könnte man noch am ehesten mit einem Lactasemangel erklären.

Nun fanden verschiedene Autoren wie HIRATA und FOURNIER, dass Lactose ausser der rein nutritiven noch verschiedene andere Aufgaben zu haben scheint: beim Säugling zum Beispiel die Förderung des Wachstums der Bifidus-Flora. Hirata gab an, dass diese Wirkung der Lactose nicht nur durch orale, sondern auch durch intravenöse Zufuhr zu erreichen ist. Fournier wies 1960/61 auf andere Fähigkeiten der Lactose hin: Einfluss auf die Blutbildung im Knochenmark, den Blutabbau und den Eisengehalt in der Milz, ferner auf die Calzium-Resorption und die Knochenbildung. Es wäre denkbar, dass diese Aufgaben vor allem durch die kleinen im Blut kreisenden Lactosemengen (die nicht mehr messbar sind, da ihre Konzentration unter 1 mg% liegt) wahrgenommen werden.

Die Tatsache, dass fast regelmässig geringe Mengen von Lactose ins Blut gelangen, wirft auch die Frage nach der Möglichkeit einer Spaltung und damit der Utilisierung dieses Zuckers im Blut oder anderen Körperorganen auf. Die intravenösen Lactosebelastungsversuche sollten zur Klärung dieser Frage beitragen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind im Kapitel III Abschnitt 2 dieser Arbeit wiedergegeben.

Es war festzustellen, dass die Lactoseinjektion von allen Patienten gut vertragen wurde. In keinem Falle zeigten sich irgendwelche subjektiv oder objektiv wahrnehmbaren Nebenerscheinungen während der ganzen Versuchsdauer. Die Lactoselösung konnte verhältnismässig rasch innerhalb von 2 - 3 Minuten injiziert werden.

Die Untersuchung der Lactosekonzentrationen im Blut zu verschiedenen Zeiten vor und nach der Injektion brachte zwei wichtige Ergebnisse:

a) Vor der Lactoseinjektion wurde in keiner der untersuchten Blutproben Lactose gefunden. Das stimmt überein mit der Feststellung von Haworth, der trotz Auftretens von Lactosurien niemals diesen Zucker im Blut nachweisen konnte. Dieses Phänomen lässt sich dadurch erklären, dass ja der in 24 Stunden ausgeschiedene Harn gewissermassen ein "Lactosekonzentrat" darstellt. Mit anderen Worten: wenn in 24 Stunden zum Beispiel 1500 Liter minimale Lactosemengen enthaltendes Blut die Nieren passierte, und die gesamte Lactose eliminiert würde, dann fänden sich in den ca. 1,5 Liter Sekundärharn 1000-fach höhere und nunmehr auch mit unseren Methoden nachweisbare Lactosekonzentrationen.

b) Der Abfall der Lactosekonzentration im Blut nach der Injektion erfolgte ausserordentlich rasch. Nach 2 Minuten waren bereits die Hälfte bis zwei

Drittel der injizierten Lactosemenge aus der Blutbahn verschwunden,

Im einzelnen ergaben die Untersuchungen folgendes Bild: In den sofort nach der Injektion gewonnenen Blutproben fanden sich sehr unterschiedliche Lactosekonzentrationen, die in keinem festen Verhältnis zu den folgenden Werten standen. Es ist daraus ersichtlich, dass zu diesem Zeitpunkt die Verteilung des Zuckers im Blut noch sehr ungleichmässig war. Auch muss in manchen Fällen - trotz der methodischen Vorkehrungen - an die Möglichkeit der Lactosekontamination der Injektionskanüle gedacht werden. Dagegen ist die Schwankungsbreite bei den 2-Minuten-Werten wesentlich geringer. Auch liegen sie alle höher als die folgenden Werte, so dass ein kontinuierlicher Abfall der Konzentration feststellbar ist. Somit ist anzunehmen, dass bereits in diesen wenigen Minuten sich ein gewisses Verteilungsgleichgewicht eingestellt hat. Die Schwankungsbreite in den vorletzten und letzten Blutwerten ist noch geringer, es gleichen sich dabei sogar die Werte der Versuche mit 60 und 120 mg Lactose / kg einander an.

Betrachtet man die Schwankungsbreite der Lactosekonzentrationen zu den verschiedenen Zeiten im Vergleich zu den Körpergewichten, so fällt auf, dass der Konzentrationsabfall bei den schwereren Personen im allgemeinen langsamer verläuft als bei den leichteren. Dieses Verhältnis wurde anhand zweier Beispiele in der Abbildung 2 dargestellt. Dabei ist zu bedenken, dass die übliche Berechnung "Verabreichung von mg Substanz / kg Körpergewicht" insofern ungenau sein muss, als übergewichtige Personen ein relativ kleineres Blutvolumen - bezogen auf das Körpergewicht - aufweisen, als Untergewichtige oder Normalgewichtige. Dadurch ist wohl der langsamere Konzentrationsabfall bei den dickeren Personen zu erklären, die relativ mehr Lactose erhielten, als es ihrem Blutvolumen entsprach.

Als Richtmass der Lactosekonzentrationen im Blut wurde eine "Ausgangskonzentration" berechnet. Dabei wurde eine Lösung der injizierten Lactose in einer Blutmenge angenommen, die einem Dreizehntel des Körpergewichts entspricht. Für die Versuche 11 - 20 mit der niedrigen Dosis von 60 mg / kg ergab sich dabei eine theoretische Ausgangskonzentration von 78 mg%, für die Versuche 21 - 25 mit der Dosis von 120 mg / kg eine solche von 156 mg%. Vergleicht man mit diesen "Ausgangskonzentrationen" die 2 Minuten, 5 Minuten und 10 Minuten nach der Injektion ermittelten Blutwerte, so fällt das sehr rasche Absinken des Lactosespiegels auf. In Tabelle 3 sind die Durchschnittswerte zu den verschiedenen Zeiten in mg% angegeben. Daraus ist zu ersehen, dass bereits nach 2 Minuten mehr als die Hälfte der zugeführten Lactose aus dem Blut abgewandert ist. Es ist allerdings zu bedenken, dass sich dieser Vorgang nicht allein in den 2 Minuten nach der Injektion vollzieht, sondern dass schon während der Injektion, die meist etwa 3 Minuten in Anspruch nahm, Lactose in grosser

Menge die Blutbahn verlassen konnte. Zehn Minuten nach der Injektion war die Lactosekonzentration etwa auf ein Viertel des Ausgangswertes abgesunken. Der weitere Abfall erfolgte dann immer langsamer. Bei den Versuchen 11-20 war nach 40 Minuten noch eine Durchschnittskonzentration von 11,3 mg% Lactose im Blut vorhanden, bei den weiteren 5 Versuchen mit der höheren Dosis nach 60 Minuten eine Durchschnittskonzentration von 17,2 mg%. 24 Stunden nach der Injektion war mit unserer Methode keine Lactose mehr im Blut nachzuweisen.

Die Untersuchungen des Harns nach der Lactoseinjektion zeigten als wichtigstes Ergebnis eine fast völlige Ausscheidung des unveränderten Zuckers. Die Durchschnittswerte lagen nach 24 Stunden zwischen 85 und 94 % der verabreichten Dosis. Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Lactoseausscheidung auf die verschiedenen Zeitabschnitte nach der Injektion. Mehr als die Hälfte des Zuckers erschien im Durchschnitt in der ersten Sammelperiode, die bis zur 4. Stunde nach der Injektion dauerte. Doch auch in der 2. Periode von der 5. bis zur 12. Stunde erschien ein beachtlicher Anteil, der in den Versuchen 11-20 etwa ein Viertel der zugeführten Dosis, in den Versuchen 21 - 25 etwa ein Drittel der Dosis ausmachte. In der 3. Periode von der 12. bis zur 24. Stunde nach der Injektion erschienen nur mehr sehr geringe Lactosemengen. Auch am Tage nach der Injektion konnten geringe Lactosemengen nachgewiesen werden, die sich jedoch unschwer mit der "Normalausscheidung" von Lactose (siehe Tabelle 2) erklären lassen.

Ein Vergleich der Geschwindigkeiten des Konzentrationsabfalls der Lactose im Blut und ihres Erscheinens im Harn zeigt eine deutliche Diskrepanz. Eine Stunde nach der Injektion wurde im Blut noch eine Lactosekonzentration von rund 10 - 15 mg% festgestellt. Das ergibt bei der Annahme eines Blutvolumens von 5 Litern eine Lactosemenge von 500 - 750 mg. Demgegenüber wurden noch 4 bis 11 Stunden später Lactosemengen von beispielsweise 2600 mg ausgeschieden. Dieser scheinbare Überschuss in der Lactoseausscheidung kann nur dadurch erklärt werden, dass die berechneten Blutwerte keine Auskunft über die im Organismus noch vorhandene Lactose zu geben vermögen. Es ist vielmehr wie bei anderen Zuckern anzunehmen, dass sich vorübergehend auch extravasale Lactose in der Körperflüssigkeit findet, die dann bei Absinken der Blutkonzentration zurück in die Blutbahn gelangt und im Harn ausgeschieden wird.

Bei der Betrachtung der Lactoseausscheidung fallen die Ergebnisse der Versuche 12 und 21 (Kasuistik) durch ihre sehr niederen Werte besonders auf. Die Ursache liegt in einer technischen Schwierigkeit, die in geringerem Ausmass möglicherweise in mehreren Fällen (z. B. Nr. 19) mitspielt; nämlich in dem unvollständigen Sammeln des Harns durch die Patienten. In den beiden genannt-

ten Fällen 12 und 21 fehlen unbekannte Harnmengen aus den ersten Stunden nach der Injektion, aus der Zeit also, in der die höchste Lactoseausscheidung erwartet werden kann. Aus diesem Grunde wurde für diese beiden Versuche keine Bilanz aufgestellt. Im Fall 12 wurde eine unberücksichtigte Harnmenge von nur 20 ccm in den ersten Stunden eine Erhöhung der Gesamtausscheidung um 16 % bewirkte. Dies muss bei der Beurteilung der Gesamtlactoseausscheidung berücksichtigt werden.

In den Versuchen 11 bis 20 schwankte die Gesamtlactoseausscheidung in 24 Stunden zwischen 67 und 143 %, in den Versuchen 21 bis 23 zwischen 81 und 171 % der verabreichten Dosis. Die Häufigkeitsgipfel liegen zwischen 81 und 99 % bzw. zwischen 95 und 100 %. Im Durchschnitt erschienen nach der intravenösen Injektion der Lactosemenge bei der Dosis von 60 mg / kg insgesamt 84,3 %, bei der Dosis von 120 mg / kg 94 % unverändert im Harn wieder.

Demnach zeigte sich in unseren Versuchen ungefähr dasselbe Mass der Ausscheidung wie in den Untersuchungen von KOEHLER et al., die etwa 81 - 93 % ihres "wohl gärungsfähigen Zuckers" wiederfanden. Auch die Saccharoseausscheidung von KEITH et al. hatten mit einer Saccharoseausscheidung von 50 bis 68 % ein ähnliches Ergebnis. Unsere Werte liegen aber etwas höher als bei den Ratteversuchen von CARLETON et al., die etwa 88 % der radioaktiv markierten Lactose im Harn nachweisen konnten, 7 % der Lactose aber abgebaut zu Kondensosyld fanden.

Um den Verbleib der fehlenden Lactose etwas mehr zu erfahren, wurde bei einer Patientin im Anschluss an die Lactoseinjektion der Magensaft untersucht. Denn es wäre vorstellbar, dass bei der Durchblutung der Schleimhaut des Magendarmtrakts mit lactosehaltigem Blut eine Spur Lactose ins Sekret der Intestinaldrüsen gelangte und von dort aus dem natürlichen Stollungs- und Resorptionsvorgang unterläge. Es konnte aber in keiner der 3 Magensaftproben, auch nicht in der Speichelprobe, Lactose nachgewiesen werden.

Dieser negative Befund macht es wahrscheinlich, dass die fehlende Lactose vom Organismus metabolisiert worden ist.

Ein Hinweis über die Weise der Metabolisierung scheint in folgendem erstaunlichem Ergebnis vorzuliegen: Es wurden nämlich, wie schon erwähnt, bei der Dosis von 60 mg / kg im Durchschnitt 84,3 % der injizierten Lactose ausgeschieden, bei der doppelten Dosis von 120 mg / kg 94 %. Der Prozentsatz der fehlenden Lactose ist also bei der einfachen Dosis mind doppelt so hoch als bei der doppelten Dosis, was bedeutet, dass die absolute Menge (pro kg Körpergewicht) der nicht wieder ausgeschiedenen Lactose ungefähr gleich ist, nämlich 7 - 8 mg / kg Körpergewicht. Man könnte das so deuten, dass die geringe Menge einer

"extraintestinal" vorkommenden Lactase in einer bestimmten Zeiteinheit nur eine ganz bestimmte geringe Menge von Lactose zu spalten vermag; diese Menge ist in der Zeiteinheit die gleiche, ob nun relativ viel oder wenig Lactose angeboten wird.

Diese Deutung geht von den Durchschnittswerten aus, berücksichtigt aber nicht die erhebliche Streubreite der Einzelwerte. Ausserdem sind, wie schon erwähnt, etwaige Fehler durch unvollständig erfasste Harnmengen zu berücksichtigen. Die Tatsache nämlich, dass es Probanden gibt, bei denen die intravenös applizierte Lactose tatsächlich vollständig im Harn wiederzufinden war, spräche jedoch eigentlich dafür, dass nicht eine Utilisierung der Lactose durch den Organismus, sondern das Fehlen gewisser Harnmengen (die zum Beispiel bei der Defäkation verloren gehen), für das geringe Lactosedefizit verantwortlich ist.

Die Frage der Utilisierung der Lactose bei Injektion in die Blutbahn ist demnach nicht eindeutig zu beantworten.

Im Grossen und Ganzen darf jedoch angenommen werden, dass die Fähigkeit zur Utilisierung intravenös verabreichter Lactose beim Menschen, wenn überhaupt, nur in einer sehr geringen Masse gegeben ist.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Mit einer enzymatischen Methode wurden einerseits quantitative Untersuchungen über die Lactoseausscheidung im Harn bei normaler und lactosereicher Ernährung beim erwachsenen Menschen durchgeführt, andererseits wurde das Verhalten intravenös applizierter Lactose im Organismus verfolgt.

Im 24-Stunden-Harn von Personen mit normaler Ernährungsweise fand sich in 17 von 20 Fällen Lactose mit Werten unter 100 mg/ die. Bei lactosefreier Ernährung fehlte eine Lactoseausscheidung im Harn. 10 Versuchspersonen wurden mit 50 g reiner Lactose oder 1 Liter Milch peroral belastet. Im 24-Stunden-Harn fand sich in allen Fällen Lactose. Der Durchschnittswert lag etwas höher als vor der Belastung, doch wiederum unter 100 mg/ die. Ein signifikanter Unterschied bei den im Harn gefundenen Lactosewerten zwischen den Probanden, die 50 g Lactose als solche oder in Milch zu sich genommen hatten, war nicht festzustellen.

Bei 15 Personen wurden intravenöse Lactosebelastungen mit 60 bzw. 120 mg Lactose / kg Körpergewicht durchgeführt. Der Abfall der Lactosekonzentration im Blut erfolgte ausserordentlich rasch. Nach einer Stunde waren durchschnittlich noch 7,4 bzw. 17,2 mg% Lactose im Blut nachweisbar. Im Harn wurde

der grösste Teil der injizierten Lactose innerhalb von 24 Stunden unverändert wieder ausgeschieden. 6 bzw. 14,5 % der verabreichten Lactose erschienen nicht wieder im Harn. Durch eine Untersuchung des Magensaftes nach Lactoseinjektion konnte kein Abwandern geringer Milchzuckermengen ins Darmlumen festgestellt werden. Die möglichen Ursachen der nicht ganz vollständigen Ausscheidung der injizierten Lactose wurden diskutiert.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- A. Alvarez, J. Sas:
"β-Galactosidase changes in the developing intestinal tract of the rat."
Nature, 27. Mai 1961, Vol. 190, 4778, p. 826
- H. Bickel:
"Zur klinischen Bedeutung verschiedener Melluturien."
Mod. Probl. Paed. Vol. IV, 136, 1959, Karger Basel und New York.
- H. Bickel:
"Die Zuckerausscheidung im ersten Lebensjahr"
in Fr. Linneweh: Die physiologische Entwicklung des Kindes.
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1959
- B. Borgström:
zitiert nach A. Dahlquist (s. u.)
- F.J. Carleton, S. Misler, H.R. Roberts:
"Comparison of the metabolism of C-14-labelled lactose, glucose and galactose in rats."
J. biol. Chem. 214, p. 427, 1955
- F.J. Carleton, H.R. Roberts:
"Preliminary observations on the fate of intravenously administered lactose labelled with Carbon-14."
Nature, Vol. 184, p. 1650, 12.11.59
- F.A. Cajori:
J. biol. Chem. 109, 159, 1935
zitiert nach Carleton
- A. Dahlquist:
"The location of carbohydrases in the digestive tract of the pig."
Biochem. J. 78, 282, 1961
- S. Darling, O. Montensen, C. Søndergaard:
"Lactosuria and aminoaciduria in infancy. A new inborn error of metabolism."
Acta Paed. 49, 281, 1960
- P. Durand:
"Lactosurie et saccharosurie."
Mod. Probl. Paed. Vol. IV, Karger, Basel, 1959
- P. Fournier, M. Piette:
"Etude, sur le rat, des effets hemolytiques du lactose: hyperbilirubinemie et accroissement de teneur en fer de la rate". C.R. Acad. Sci. 252, 1961, Nr. 18, 3. Mai 1961

- P. Fournier, M. Piette:
 "Variations du nombre des hematies au cours des crises
 reticulocytaires du Rat consécutives a l'ingestion de lactose."
 C.R.Acad. Sci. 252, 1, 6. Febr. 1961
- P. Fournier, H. Susbielle, Y. Dupuis:
 "Propriétés biologiques du lactose et fermentations intesti-
 nales. Cas de l'ablation du caecum."
 C.R.Acad. Sci. 250, 1, 8. Febr. 1960
- J.C. Haworth:
 "Sugars in the Blood and Urine of Children following the
 Ingestion of Disaccharides."
 Arch. Dis. Childh. Vol. 35, Nr. 184, Dez. 1960
- F. Heinz, K. Stuhlfauth:
 "Enzymatische Bestimmung von Disacchariden."
 Klin. Wschr. 40, p. 754, 1962
- Y. Hirata:
 "Studies on Infant Nutrition. Especially in Relation to
 Lactose Metabolism and Lactobacillus Bifidus."
 Paediatrica Japonica Vol. 1, no. 1, May 1958
- A. Holzel, V. Schwarz, K.W. Sutcliffe:
 "Defective Lactose Absorption causing Malnutrition in
 Infancy."
 The Lancet 1959/I, 1126
- N. M. Keith, G. Wakefield, M.H. Power:
 "The excretion and utilization of sucrose when injected
 intravenously in man."
 Amer. J. Physiol. 101, 63, 1932
- N. M. Keith, M. H. Power:
 "The urinary excretion of sucrose and its distribution in the
 blood after intravenous injection in normal men."
 Amer. J. Physiol. 120, 203, 1937
- A.E. Koehler, J. Rapp, E. Hill:
 "The nutritive value of lactose in man."
 J. Nutr. 9, 715, 1935
- F. Leuthardt:
 "Lehrbuch der physiologischen Chemie."
 Walter de Gruyter, Berlin, 1959, 14. Aufl. S. 279
- D. Miller, R. K. Crane:
 "The digestive function of the epithelium of the small

intestine."

I, II. Biochem. et Biophys. Acta, Vol. 52, p. 281/283,
1961

C. Neuburg, E. Hofmann:

"Über die Hydrolyse des Milchzuckers durch Fermente
aus Leber und Niere."

Bioch. Zeitschrift, Berlin 1935, Band 281, S.431

M. Strietzel:

"Erfahrungen mit der peroralen Lactosebelastung, einer
ambulant durchführbaren Leberfunktionsprobe."

Med. Welt 1961, 2, 92

O. Watkins:

"Lactosemetabolism in Women."

J. biol. Chem. 80, p. 33, 1928

H. A. Weijers, J. H. von de Kamer, W. K. Dicke and J. Jissling:

"Diarrhoea caused by deficiency of splitting enzymes."

Acta Paed. 50, 55-71, 1961

L. B. Winter:

"The Metabolism of Lactose. Part I. The Occurrence of
Lactose in Urine."

J. Physiol. (London), 71, 341, 1931

Herrn Professor Dr. K. STUHLFAUTH danke ich für die Überlassung des Themas und für alles freundliche Entgegenkommen.

Herrn Dr. H. MEHNERT gilt mein besonderer Dank für guten Rat, zuvorkommende Hilfe und stetigen Beistand während der Zeit meiner Arbeit.

Herrn F. HEINZ danke ich für die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der biochemischen Analysen.

LEBENS LAUF

Am 29. August 1931 wurde ich in München geboren als Tochter des Kaufmanns Hans Hofmann und seiner Frau Rosa, geborene Stöcklein.

Nach 4-jährigem Volksschulbesuch trat ich im Herbst 1942 in die Oberschule für Mädchen an der Blumenstrasse in München ein. Ein Jahr später musste ich wegen der Kriegsverhältnisse München verlassen und besuchte 2 Jahre lang die Mädchenoberschule in Lindau im Bodensee.

1945 kehrte ich nach München zurück. Die alte Schule, die nun den Namen "Oberrealschule München-Süd" führte, nahm mich wieder auf und entliess mich im Juli 1950 mit dem Reifezeugnis.

Nach einem 2-semesterigen Philologie-Studium an der Münchener Universität wandte ich mich Ende 1951 der Ausbildung in der Sozialen Arbeit zu. Im Sommer 1954 legte ich die staatliche Prüfung als Fürsorgerin ab und erwarb nach einjähriger praktischer Tätigkeit Ende 1955 die staatliche Anerkennung. Bis zum Herbst 1957 war ich in der Jugendfürsorge in München tätig.

Dann entschloss ich mich zum ärztlichen Beruf. Im November 1957 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München. Im Frühjahr 1959 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im April 1960 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 18. Dezember 1963 beendete ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen.

